RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA
Direttore: A. TAMBURINI
VOL. XXXIII. FASC. I.

Omaggio dell'Autore
89 139

Istituto psichiatrico di Reggio-Emilia

SUL POTERE TOSSICO DI ALCUNE MUFFE GERMANICHE CRESCIUTE IN ITALIA

Contributo allo studio dell' influenza del clima nell' etiologia della pellagra

DEL

Dott. CARLO CENI

DIRETTORE DEI LABORATORI SCIENTIFICI

REGGIO-EMILIA
TIPOGRAFIA DI STEFANO CALDERINI E FIGLIO
1907.

RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA

Direttore: A. TAMBURINI

VOL. XXXIII. FASC. I.

Istituto psichiatrico di Reggio-Emilia

SUL POTERE TOSSICO DI ALCUNE MUFFE GERMANICHE CRESCIUTE IN ITALIA

Contributo allo studio dell' influenza del clima nell' etiologia della pellagra

DEL

Dott. CARLO CENI

DIRETTORE DEI LABORATORI SCIENTIFICI

REGGIO-EMILIA

TIPOGRAFIA DI STEFANO CALDERINI E FIGLIO

1907.

Istituto psichiatrico di Reggio-Emilia

(616. 01 / 86)

A queste ricerche fui indotto in modo particolare dai risultati apparentemente in contraddizione coi nostri, ottenuti di recente dallo Sturli [1] e più ancora dall' Otto [2] sul potere tossico delle muffe pellagrogene.

Lo Sturli sperimentò in Vienna presso il Prof. Neusser sopra campioni di *Penicillium glaucum* provenienti dal mio Laboratorio e da quello del Gosio e trovò gli estratti alcoolici di questi ifomiceti sempre innocui, anche se fatti con enorme quantità di germi; mentre gli stessi in Italia si presentarono dotati di proprietà tossiche convulsivanti tipiche.

L'Otto nei Laboratori del Prof. Ziegler in *Freiburg i. Br.* studiò le proprietà tossiche di 2 campioni di *Aspergillus fumigatus* da me inviatigli e di altri 7 campioni dello stesso ifomiceta da lui isolati dall' atmosfera e da farine di cereali del luogo.

I 2 campioni italiani presentarono proprietà tossiche convulsivanti tipiche nella prima metà del Giugno 1904; ma poi divennero perfettamente innocui durante l' inverno successivo e precisamente nei mesi di Novembre, Dicembre e Gennaio. Alla fine del Marzo 1905 però questi due campioni riacquistarono la loro primitiva tossicità; mentre i 7 campioni nazionali si mantennero costantemente privi d' ogni proprietà tossica.

1 Sturli. Ueber die Atiologie der Pellagra. *Gesellschaft Deutscher Naturforscher u. Arzte.* Verhandlungen 1905.

2 Otto. Ueber die Giftwirkung einiger Stämme von *Aspergillus fumigatus* und *Penicillium glaucum* nebst einigen Bemerkungen über Pellagra. *Zeitschrift f. klinische Medizin*, 59. Bd, H. 2/4.

Lo stesso A. sperimentò sopra 14 campioni di *Penicillium glaucum*, due dei quali gli furono pure da me inviati, e gli altri 12 erano stati ancora da lui isolati in Germania.

Dai 2 campioni italiani questo A. potè estrarre dei tossici di azione convulsivante nei mesi estivi del 1904 e 1905; mentre dai 12 campioni nazionali non ottenne nei suddetti mesi che dei tossici d' azione deprimente e in quantità assai scarse.

In quanto ai risultati negativi che ottenne lo Sturli, pur seguendo in tutto la tecnica nostra sia nella coltivazione dei germi, sia nell' estrazione dei tossici, siccome l' A. non fa alcun cenno all' epoca precisa in cui vennero eseguite le esperienze; mi limito qui a richiamare l' attenzione sulle condizioni climatiche diverse in cui egli ha sperimentato, di fronte a quelle di Roma e di Reggio-Emilia, nelle quali città gli stessi ifomiceti si erano invece dimostrati forniti di tipiche proprietà tossiche.

Pei risultati dell' Otto invece due ipotesi si possono fare: o trattasi di varietà botaniche diverse, cioè, varietà tossiche e varietà atossiche, provenienti da paesi diversi, le prime dall'Italia e le seconde dalla Germania; oppure trattasi d' un' influenza enorme che il clima diverso dei due suddetti paesi può esercitare sull' attività tossica delle muffe in discorso. In quest' ultimo caso però, più che a un'azione immediata del clima esercitata sul fungo nel momento in cui vegeta, bisognerebbe pensare a un' azione a lunga scadenza e, in parte almeno, trasmissibile a parecchie generazioni fino a dare alla muffa un' impronta di un apparente carattere botanico. Così si spiegherebbe come ifomiceti tedeschi coltivati in Germania, nelle condizioni climatiche cioè, alle quali da tempo erano adattati, anche nelle stagioni più favorevoli per la produzione dei tossici, si siano conservati sempre perfettamente atossici (*Aspergillus fumigatus*) o abbian prodotto soltanto lievissime quantità di tossici (*Penicillium glaucum*); mentre le medesime specie d' ifomiceti adattati a un clima più favorevole, al clima italiano, abbiano potuto produrre dei tossici tipici se anche trasportati in Germania.

La conoscenza della vera causa di questi fatti si imponeva a ogni modo sotto ogni punto di vista sia scientifico, sia pratico, per varie ragioni che riguardano il problema della pellagra; ed è alla ricerca di questa che mirano appunto le attuali mie ricerche, rivolte anzitutto a stabilire il modo di comportarsi delle muffe pellagrogene nella produzione dei tossici, quando da un clima sfavorevole vengono portate in un altro più favorevole.

A tale scopo nella scorsa estate recatomi in varie località della Germania del Nord e precisamente in *Halle* a. s. (Prov. Sachsen), in *Aarup* (Prov. Schlegwig), e in *Jastrow* (Prov. Westpreussen) nelle quali fu sempre esclusa nel modo più assoluto la pellagra, isolai dall' atmosfera alcune muffe e nello stesso tempo raccolsi in recipienti sterilizzati vari campioni di farina di frumento e di segale di accertata provenienza locale. Da queste farine furono in seguito isolate delle muffe, spesso in quantità assai considerevoli, sulle quali, unitamente alle prime, rivolsi le mie ricerche, sperimentandone in Italia, nel mio laboratorio, il potere di tossicità.

Riferisco qui per ora i risultati avuti con 17 campioni di *Penicillium glaucum*, bastando essi più che mai per risolvere la questione qui sopra propostami.

Le ricerche furono eseguite, secondo il solito, estraendo i tossici dalle patine del germe, cresciute su liquido Raulin e in camere Thyndal, mediante l' alcool a caldo, e provandoli poi sugli animali (cani) con iniezioni intraperitoneali. Tali ricerche furono ripetute due volte alla distanza di circa tre mesi, per vedere nello stesso tempo anche l' influenza delle stagioni sulle muffe germaniche.

La prima esperienza fu fatta con germi sviluppatisi sulla fine di Settembre e sul principio di Ottobre; la seconda fu fatta coi medesimi germi sviluppatisi verso la fine di Novembre e nella prima metà di Dicembre.

Nel Settembre e Ottobre la massima parte dei penicilli crebbero a temperatura ambiente assai rapidamente e rigogliosi; in modo che al 4° e 5° giorno già presentarono un' abbondantissima sporificazione; pochi di essi invece crebbero più lentamente impiegando 7-8 giorni per raggiungere un grado di sporificazione eguale a quello dei primi.

Dei 17 campioni in discorso, 2 soli si presentarono innocui, sprovvisti di ogni proprietà tossica; così che l' estratto di una e anche di due patine non determinò negli animali alcun fenomeno di intossicamento. Questi due penicilli erano tra quelli cresciuti più rapidamente e più rigogliosi.

Gli altri 15 campioni invece, dei quali alcuni cresciuti rapidamente e altri lentamente, si presentarono tutti forniti di proprietà tossiche così accentuate, che di ciascuno di essi bastò l' estratto di una sola patina per uccidere un cane del peso di 12-13 Kg. nel periodo di 18-24 ore.

I caratteri d' intossicamento degli animali anche qui però non furono uniformi, ma di due tipi perfettamente opposti: 12 cani morirono infatti coi più gravi e caratteristici fenomeni dei tossici pellagrogeni d' azione eccitante e convulsivante; mentre gli altri 3 morirono coi fenomeni gravi e caratteristici dei tossici d' azione deprimente e paralizzante.

Nella seconda prova, in quella del Novembre e Dicembre, furono sperimentate le proprietà tossiche degli stessi penicilli sia cresciuti alla stufa a 19-20°, sia a temperatura ambiente.

Alla stufa questi crebbero in generale rigogliosi e con una rapidità pressochè eguale a quella impiegata per svilupparsi a temperatura ambiente nell' autunno; di modo che 6-7 giorni dopo la seminagione sul liquido Raulin si potevano considerare già pervenuti a una sporificazione massima. Il color del feltro apparve però di solito un po' più sbiadito che nei mesi precedenti e qualche patina si presentò più legnosa di prima. Due campioni crebbero però più lentamente, impiegando 10-12 giorni a raggiungere una sporificazione completa.

Gli estratti alcoolici delle patine iniettati nei cani nelle proporzioni suddette (l' estratto d' una patina per ogni 12 Kgr. di animale) diedero risultati alquanto diversi dei primi. Degli estratti dei 17 campioni, ora infatti soltanto quelli di 8 apparvero tossici; mentre quelli degli altri 9 campioni si comportarono come sostanze del tutto o quasi innocue. Degli 8 campioni con risultati positivi poi, 7 diedero dei tossici d' azione eccitante e convulsivante, ma in generale notevolmente meno intensi di quelli ottenuti nell' autunno. Tre cani soltanto presentarono dei fenomeni gravi con tremori e convulsioni tetaniformi e morirono in 19-26 ore; mentre gli altri 4 non presentarono che dei lievi tremori senza convulsioni nelle prime 12-18 ore e in seguito si ristabilirono completamente.

L' estratto dell' ottavo campione che diede risultati positivi determinò infine nell'animale dei lievi fenomeni di depressione, che 24 ore dopo l' iniezione erano pure del tutto scomparsi.

La diversità dei risultati ottenuti in questa seconda prova del potere tossico dei penicilli in questione, in confronto di quelli ottenuti nell' autunno, è quindi più che evidente e dimostrativa; e a me non rimane che a far rilevare il notevole affievolimento dell' attività tossica di questi ifomiceti germanici avvenuta durante l' inverno, per quanto essi siano cresciuti sul medesimo

mezzo colturale usato nell'autunno e a una temperatura costante che corrisponde al loro *optimum* di sviluppo.

Risultati pressochè identici si ebbero sperimentando nel Novembre e Dicembre coi germi coltivati alla temperatura ambiente, che oscillò fra un massimo di 9° e un minimo di 1°. Tutti i penicilli crebbero non meno rigogliosi che a temperatura costante della stufa; colla diversità soltanto che ora impiegarono 12 giorni per raggiungere una sporificazione completa. I campioni che cresciuti alla stufa si erano mostrati forniti di proprietà tossiche convulsivanti, non solo apparvero dotati delle stesse proprietà tossiche anche a temperatura ambiente, ma queste furono in qualche caso di grado superiore alle prime; giacchè 5 dei suddetti campioni determinarono con gravi fenomeni la morte degli animali nel periodo di 18-27 ore. Lo stesso dicasi del campione che cresciuto alla stufa era apparso dotato di proprietà tossiche deprimenti, che tale apparve ancora a temperatura ambiente; mentre gli altri 9 campioni si mantennero sempre del tutto innocui.

Richiamo qui in modo singolare l' attenzione sull' uniformità dei risultati ottenuti con questi penicilli nordici nelle due esperienze invernali eseguite a una temperatura costante di 19°-20° e alla temperatura ambiente di 9°-1°; giacchè mentre essa viene a dimostrare come realmente negli ifomiceti in questione durante l' inverno avvenne una notevole diminuzione della loro attività tossica riscontrata nell' autunno, viene altresì a provare nel modo più evidente come la temperatura non basti per se stessa a spiegare la diversità dei risultati ottenuti nelle due suddette stagioni.

Su quest' ultima questione del resto ebbi già occasione di intrattenermi a proposito anche dell' attività tossica di ifomiceti isolati in Italia in rapporto colle stagioni dell'anno; per cui non credo che si debba qui attribuire al caso attuale un' eccessiva importanza alla produzione di tossici sia a medie, sia a basse temperature.

Dalle nostre esperienze risulta quindi che anche i penicilli isolati in Germania, i quali sperimentati *in sito*, secondo le ricerche di Otto, si presentano in qualsiasi stagione dell' anno sempre atossici o quasi, se vengono trasportati in un paese pellagrogeno, come l' Italia, possono acquistare la proprietà di elaborare dei tossici a caratteri tipici, sia d' azione eccitante e convulsivante, sia di azione deprimente e paralizzante,

analogamente ai penicilli d'origine italiana, come noi già abbiamo dimostrato [1]. In secondo luogo dalle ricerche qui riassunte risulta che i penicilli germanici trasportati in Italia non solo acquistano le suddette proprietà tossiche pellagrogene; ma che in questa loro attività tossica acquisita risentono assai probabilmente l' influenza delle stagioni dell' anno a un dipresso come i penicilli italiani [2]. Infatti mentre 15 di essi su 17 hanno presentato un massimo di tossicità verso la fine di Settembre e sul principio di Ottobre (1906); nel principio di Dicembre dello stesso anno, coltivati sia alla temperatura costante di 19°, sia alla temperatura ambiente, 8 di essi soltanto appaiono dotati di proprietà tossiche, e queste per di più sono generalmente di un' intensità inferiore a quelle presentate nell' autunno.

Senza fermarmi qui a far risaltare l' importanza che questi nuovi reperti possono avere nell'etiologia della pellagra; mi basti far osservare per ora come essi sieno più che sufficienti per dare una giusta interpretazione ai risultati pressochè negativi ottenuti dall' Otto in Germania con ifomiceti colà isolati. Quei risultati ora non possono certo esser messi in rapporto con varietà botaniche speciali del paese, come poteva sembrare; ma non possono esser messi in rapporto che colle speciali condizioni climatiche del paese stesso.

In una prossima nota, in cui mi propongo di esporre i risultati di ricerche in corso anche su altre muffe nordiche, vedremo ancor meglio la grande importanza che ha il clima di un paese sulla etiologia e diffusione di questa malattia.

---

[1] Ceni. Sul ciclo biologico dei penicilli verdi in rapporto coll' endemia pellagrosa e con speciale riguardo alla loro attività tossica nelle varie stagioni dell' anno. *Rivista sper. di Freniatria* Vol. XXXII. 1906 — Vedi anche: *Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie u. zur allgem. Pathologie.* B. XXXIX. 1906.

[2] Id. Idem.

Archivio Italiano per le malattie nervose e mentali

RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA

E MEDICINA LEGALE DELLE ALIENAZIONI MENTALI

DIRETTA DAL

PROF. A. TAMBURINI

IN UNIONE AI PROF.RI

C. GOLGI E. MORSELLI A. TAMASSIA E. TANZI

COLLABORATORI

R. Adriani - C. Agostini - G. Algeri - C. Amadei - E. Belmondo - C. Bonfigli - R. Brugia - L. Cappelletti - A. Cristiani - G. D'Abundo - S. De Sanctis - G. Fano - C. Lombroso - L. Luciani - V. Marchi - G. Mingazzini - M. L. Patrizi - G. Peli - G. Pellizzi - G. Riva - L. Roncoroni - F. Sano - G. Seppilli - U. Stefani - R. Tambroni - L. Tenchini - S. Tonnini - N. Vaschide - G. Vassale - G. Virgilio.

REDATTORI

G. C. Ferrari - C. Stern - E. Riva.

C. Bernardini - C. Besta - C. Ceni - U. Cerletti - A. Donaggio - G. Fabrizi - V. Forlì - E. Fornasari - F. Giacchi - G. Guicciardi - G. Guidi - L. Lugiato - F. Marimò G. Modena - G. Pastrovich - P. Petrazzani - G. Pighini - P. Pini - Arr. Tamburini.

AMMINISTRATORE: DOTT. C. TREBBI.

La **Rivista** si pubblica in **fascicoli trimestrali.**

PREZZO DI ASSOCIAZIONE

Per l'Italia **L. 20** Per l'Estero **L. 24.**

Un fascicolo separato costa **L. 5,00.**

Le domande di associazione devonsi dirigere alla *DIREZIONE DELLA RIVISTA DI FRENIATRIA.*

S'intende continuata l'associazione per l'anno successivo, quando non è disdetta un mese innanzi alla fine dell'anno

Di ogni pubblicazione scientifica interessante il giornale, di cui sia inviata copia alla Direzione, sarà dato annunzio nel bollettino bibliografico.

I reclami per fascicoli mancanti debbono esser fatti entro un trimestre.

La Rivista accorda in dono agli autori 50 copie dei loro scritti; le copie in più sono a loro carico.

Ai Librai si accorda lo sconto del 10 per cento.

L'associazione nei paesi esteri, che hanno aderito all'accordo postale di Vienna del 1892, può esser fatta anche presso i rispettivi Uffici postali e in tal caso il prezzo annuo d'associazione è di **L. 20.**